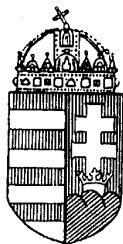


(19) Országkód:

**HU**



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

## SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**201 961 B**

(22) Bejelentés napja: 1987.12.17.

(21) 5758/87

(33) DE

(32) 1986.12.17.

(31) P 36 43 012.9

(51) Int Cl<sup>5</sup>

C 07 K 5/06

C 07 K 5/08

A 61 K 37/02

(41) (42) Közzététel napja: 1989.04.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.01.28. SZKV 91/01.

(72) Feltalálók:

dr. Henke Stephan, Bad-Soden,  
dr. Brockst Dietrich, Wiesbaden,  
dr. Günzler Volkmar Marburg-Cappel (DE)

(73) Szabadalmaz:

Hoechst AG., Frankfurt/Main (DE)

### (54) ELJÁRÁS 2,3-DISZUBSZTITUÁLT IZOXAZOLIDINEK ÉS AZ AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással (I) általános képletű vegyületeket állítanak elő, amelyek képletében

A jelentése

a) 1-6 szénatomos alkanoil-csoport, amely egy- vagy többszörösen helyettesítve lehet, adott esetben halogénatommal, illetve hidroxil-csoporttal szubsztituált fenil-csoporttal; fenoxi-csoporttal, valamint hidroxil-, illetve 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoporttal;

b) benzoilcsoport, amely helyettesítve lehet halogénatommal;

c) benzilcsoport, amely helyettesítve lehet halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal;

d) benziloxi-karbonil (Z)-csoport, p-toluolszulfonil(Tos)csoport, valamint az alábbi csoportok valamelyike,

$C_6H_5(CH_2)_2COOCH(CH_2C_6H_5)CO-$ ,

$C_6H_5(CH_2)_2SO_2CH_2CH(CH_2C_6H_5)CO-$ ,

$C_6H_5(CH_2)_2SOCH_2CH(CH_2C_6H_5)CO-$ ;

e) N atomján benziloxi-karbonil (Z) csoporttal védett természetes aminoacil-csoport, melynek oldallánca a Z, Acm, Bzl, OBzl, Msc, Pht, csoportok valamelyikével védve lehet; a Z csoport helyett adott esetben Ac, Msc, illetve Boc csoport is szerepelhet; a fenilalanin a 4'-helyzetben halogén, illetve nitro szubsztituens is tartalmazhat;

Z-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil- (Z-Tic), Z-fenilglicil (Z-Phg), Z-homofenilalanin (Z-HPhe), Z-4-metil-tirozil-, Z-PHe(r)-csoport;

A leírás terjedelme: 14 oldal, 2 ábra

Z-5-oxaprolil-, vagy Z- $\alpha,\gamma$ -diamino-vajsav (Z-Dab)-csoport;

B jelentése karbonil-, tiokarbonil- vagy metilén-csoport;

D jelentése imino-, N-metil-imino-, illetve metilén-csoport;

E jelentése karbonilcsoport;

F jelentése oxigénatom vagy közvetlen kötés;

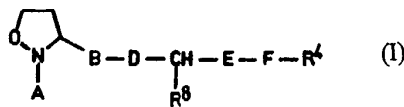
R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 6-10 szénatomos karbociklusos arilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben karboxi-, ciano-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesítve lehetnek;

fenil-(1-5 szénatomos)-alkilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal, nitro-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal és az alkilcsoportok adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy karboxilcsoporttal helyettesítve lehetnek,

difenil-(1-5 szénatomos)-alkilcsoport, piridil-(1-3 szénatomos)-alkilcsoport, valamint -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>-csoport;

R<sub>8</sub> jelentése hidrogénatom, illetve 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Ezek a vegyületek prolihidroxiláz inhibitorai.



HU 201 961 B

A találmány tárgya eljárás 2,3-diszubsztituált izoxazolidinek és e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A 4457 936 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismertek a hidroxil-fenil-tiazol-, tiazolin- és tiazolidin-karbonsavak és ezek – többek között a prolilhidroxilát inhibitoraként történő – alkalmazásai.

Azt találtuk, hogy bizonyos módon szubsztituált izoxazolidin-származékok a polilhidroxiláz nagyhatalású szuicidinhibitorai.

A találmány tárgya ezért eljárás új (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

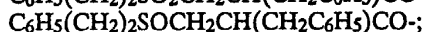
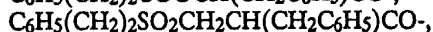
A jelentése

a) 1–6 szénatomos alkanoil-csoport, amely egy vagy többszörösen helyettesítve lehet, adott esetben halogénatommal, illetve hidroxil-csoporttal szubsztituált fenil-csoporttal; fenoxi-csoporttal, valamint hidroxil-, illetve 1–4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoporttal;

b) benzoilcsoport, amely helyettesítve lehet halogénatommal;

c) benzilcsoport, amely helyettesítve lehet halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal;

d) benziloxi-karbonil (Z)-csoport, p-toluolszulfonil(Tos)csoport, valamint az alábbi csoportok valamelyike:



e) N atomján benziloxi-karbonil (Z) csoporttal védett természetes aminoacil-csoport, melynek oldallánca a Z, Acm, OBzl, Msc, Pht, csoportok valamelyikével védve lehet; a Z csoport helyett adott esetben Ac, Msc, illetve Boc csoport is szerepelhet; a fenilalanin a 4'-helyzetben halogén, illetve nitro szubsztituens is tartalmazhat; Z-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil- (Z-Tic), Z-fenil-glicil (Z-Phg), Z-homofenilalanin (Z-HPhe), Z-4-metil-tirozil-, Z-Phe(r)-csoport; z-5-oxapropil-, vagy Z- $\alpha,\gamma$ -diaminovajsav (Z-Dab)-csoport;

B jelentése karbonil-, tiokarbonil- vagy metilén-csoport;

D jelentése imino-, N-metil-imino-, illetve metilén-csoport;

E jelentése karbonilcsoport;

F jelentése oxo-csoport vagy közvetlen kötés;

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 6–10 szénatomos karbociklusos arilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben karboxi-, ciano-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesítve lehetnek;

fenil-(1–5 szénatomos)-alkilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal, nitor-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal és az alkilcsoportok adott esetben 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy karboxilcsoporttal helyettesítve lehetnek,

difenil-(1–5 szénatomos)-alkilcsoport, piridil-(1–3 szénatomos)-alkilcsoport, valamint -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>-csoport,

R<sub>8</sub> jelentése hidrogénatom, illetve 1–4 szénato-

mos alkilcsoport.

A 6–10 szénatomos arilcsoporton például fenil- vagy naftilcsoportot értünk. Ennek megfelelően értelmezzük az ezekből levezetett csoportokat, például az aroilcsoportot.

Az alkilcsoportok és a belőle levezetett csoportok, mint például az alkoxycsoport, lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak. Halogénatomon elsősorban fluort, klórt és brómot értünk.

Az alkil-, aril- és a belőlük levezethető csoportok a fentiekben ismertetett módon egyszer vagy amennyiben kémiai szempontból lehetséges, többször is szubsztituálva lehetnek. Az aszimmetriacentrumok konfigurációja, ha nincs másként megadva, lehet R- vagy S- konfiguráció. A találmány tárgya mind az optikailag tiszta vegyületek, mind a sztereoizomer-, enantiomer- és diaszteromer-keverék előállítására.

Sóként elsősorban alkáli- és alkáliföldfém sók, fiziológiailag elviselhető aminokkal képzett sók és szervetlen vagy szerves savakkal – mint például HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, maleinsav, fumársav – képzett sók jöhetnek szóba.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A adott esetben szubsztituált 1–6 szénatomos alkanoil-csoportot jelent, vagy a fenti d) alatt definiált jelentése van, továbbá azok, amelyekben R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

D imino- vagy metilén-, különösen előnyösen iminocsoportot jelent,

R<sup>4</sup> adott esetben szubsztituált 6–10 szénatomos aril- vagy adott esetben az alkilrészben és/vagy adott esetben az arilrészben a fent megadott módon szubsztituált fenil-(1–5 szénatomos)-alkil-csoportot jelent, ahol az arilrész szubsztituensei főleg halogénatom, pszeudohalogénatom és karboxil-csoport, az alkilrész szubsztituensei főleg karboxil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése szubsztituált 1–6 szénatomos alkanoilcsoport, vagy a fentiekben d) alatt definiált csoport fordul elő.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy a vegyületeket fragmenseiből ismert módon, például összekapcsolással felépítjük, adott esetben egy vagy több átmenetileg bevitt védőcsoportot lehasítunk, karbonilcsoportokat adott esetben kén-analógokká alakítunk, és az így kapott (I) általános képletű vegyületeket adott esetben a fiziológiailag elviselhető sóikká alakítjuk.

A fenti értelemben vett fragmenseken aminosavakat, több aminosavat tartalmazó szegmenseket, aminosavszármazékokat, módosított peptidkötéseket tartalmazó peptidszármazékokat, valamint különféle képpen szubsztituált karbonsavakat, különféle alkoholokat és származékaikat értünk.

Az összekapcsolást úgy végezhetjük, hogy például az (I) általános képletű vegyület egy olyan fragmensét, amely a molekula végén karboxilcsoportot vagy reakcióképes savszármazékot tartalmaz, megfelelő másik fragmensevel, amely például szabad aminosocsoporttal rendelkezik, semleges oldószer-

ben amidkötés képződése mellett kondenzáltatjuk, miközben a reakcióban részt nem vevő, esetlegesen jelenlevő funkcionális csoportokat adott esetben védhetjük.

Amidkötés kialakítására megfelelő módszereket Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, 15/2 kötetében találunk.

Az eljárást úgy végezzük, hogy

a) egy (IVa) általános képletű vegyületet egy (IVb) általános képletű vegyülettel kondenzáltatunk, ahol

A, B, E, F, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fenti, D jelentése imino-, N-metil-imino csoport, és X jelentése nukleofil lehasítható kilépőcsoport, például Cl-atom, Br-atom, I-atom, hidroxil-, tozil-, triflát- vagy amennyiben B karbonilcsoport, akkor aktivált észtercsoport is lehet, vagy

b) egy (VIIa) általános képletű vegyületet egy (IVb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol A, E, F, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fenti, A jelentése azonkívül (2,3:5,6)-diizopropilidén-manno-furanozil-csoport és D jelentése mino- vagy metil-imino-csoport, vagy

c) egy (VIIIa) általános képletű vegyületet egy (VIIb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol A, E, F, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fenti, A jelentése még hidrogénatom, és X jelentése nukleofil lehasítható kilépőcsoport, például Cl-atom, Br-atom, I-atom, hidroxil-, tozil- vagy triflát-csoport vagy

d) egy (IXa) és egy (IXb) általános képletű vegyületekkel reagáltatunk, ahol

R<sub>8</sub> jelentése a fenti, előnyösen hidrogénatom,

R<sub>9</sub> jelentése védőcsoport, előnyösen tritil- vagy (2,3:5,6)-diizopropilidén-manno-furanozil-csoport, fémsó, előnyösen Mg vagy Zn és R<sub>10</sub> jelentése a Grignard-reakció körülményei között stabil védett karboxilfunkció, és

a kapott vegyületet egy (IIIa) általános képletű vegyülettel, ahol A jelentése a fenti és X jelentése nukleofil lehasítható kilépőcsoport, például hidroxilcsoport, Cl-atom, Br-atom, I-atom, tozil-, triflát-csoport vagy amikor A acilcsoportot jelent, akkor aktivált észtercsoport is lehet, kondenzáltatjuk, és az így kapott (Va) általános képletű vegyületet egy (Vb) általános képletű vegyülettel kondenzáltatjuk, ahol A, B, D, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fenti, E jelentése hidroxil-metilén-csoport kivételével a fenti, F jelentése oxigénatom, imino- vagy N-metil-imino-csoport és X jelentése nukleofil lehasítható kilépőcsoport, például Cl-atom, Br-atom, I-atom, hidroxil-, tozil-, triflát- vagy aktivált észtercsoport,

és a két utolsó művelet sorrendje felcserélhető, és

kívánt esetben egy B helyen karbonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet Lawesson-reagenssel reagáltatva B helyen tiokarbonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő.

A (IIIa), (IVa), illetve (Va) általános képletű karbonsavak és a megfelelő (IIIb), (IVb), illetve (VB) általános képletű szabad aminocsoporttal rendelkező vegyületek reakcióját előnyösen valamely, a peptidkémiaiban szokásos oldószerben vagy víz/oldószer elegyben, valamely megfelelő kondenzálószer jelenlétében végezzük. Ilyen kondenzáló-

szerek például:

1) Dicziklohexil-karbodiimid, 1-hidroxi-benzotriazol hozzáadása mellett (DCC/HOBT-módszer, Irodalom: Chem. Ber. 103 (1970) 788)

2.) Dicziklohexil-karbodiimid, 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazin hozzáadása mellett (DCC/HOBT-módszer, irodalom: Chem. Ber. 103 (1970) 2034)

3.) Dicziklohexil-karbodiimid, N-hidroxi-szukcinimid hozzáadása mellett (DCC/HONSu-módszer, irodalom: Z. Naturforsch. 21 b (1966) 426)

4. Alkán-foszforsavanhidrid, mint például n-propilén-foszforsavanhidrid (PPA-módszer, irodalom: Angew. Chemie Int. Ed. 19 (1980) 133)

5.) Dialkil-foszfoszinsavanhidrid, mint például metil-etil-foszfoszinsavanhidrid (MEPA-módszer, irodalom: 4 426 325 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

A találmány szerinti eljárásban oldószerként oldékonysági okokból legtöbbször poláris oldószereket használunk, például dimetil-acetamidot, dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot, foszforsav-trisz-(dimetil-amid)-ot, N-metil-pirrolidont, vizet vagy az említett oldószerek és víz keverékét. Az utóbbit elsősorban a MEPA-eljárásnál alkalmazzuk. Azonban kloroform, metilén-klorid vagy ecetsavészter is számításba jöhet. A szintézist -10 és 50 °C, előnyösen -10 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük. Előnyösen 0 °C-on kezdjük a reakciót, és később szobahőmérsékletre emeljük a hőmérsékletet.

Egy (IVa), illetve (Va) általános képletű karbonsav és egy (IVb), illetve (Vb) általános képletű alkohol karbonsavészterre történő kondenzálását előnyösen a diciklohexil-karbodiimid (DDC)-módszerrel végezzük – az Angew. Chemie. 90, 556 (1978)-ban leírtak szerint –, inert oldószerben, például dimetil-formamidban, 4-dimetil-amino-piridin katalizálása mellett, -20 és +40 °C, előnyösen -20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklet-tartományban.

Módosított peptidkötés előállítására alkalmas módszereket a Janssen Chimica Acta Vol. 3. Nr. 2 (1985) helyen írtak le. Ezek közül a következő módszereket említjük meg:

Redukált peptidkötésekkel rendelkező származékok szintézise aldehidek aminosavészterekkel történő redukív aminálásával nátrium-ciano-bórhidrid segítségével (lásd Borch és munkatársai: J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971) 2897; 91 (1969) 3996) vagy aminok vagy aminosavszármazékok N-alkilézésével (lásd Houben-Weyl: Methoden der Org. Chemie 11/1. kötet).

Az (I) általános képletű ketometilénanalógok szintézisét, amelyekben B = CO-csoport és D jelentése – CH<sub>2</sub>-csoport Grignard vagy Reformatsky reakcióval végezzük, a c) eljárás szerint.

A reakciót előnyösen éterben, például dietil-éterben, dibutil-éterben vagy tetrahydrofuranban, -30 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. A kapott alkoholt valamely, az irodalomból ismert oxidálóeljárással ketonná oxidáljuk, és az R<sup>2</sup> védőcsoportot savas katalizátor mellett eltávolítjuk, kondenzációs reakcióval kapjuk az (I) általános képletű ketometilén-vegyülete-

ket.

Endotiopeptideket előnyösen az (I) általános típusú vegyületek és a Lawesson-reagens (2,4-bisz-(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfetán-2,4-diszulfid) reakciójával állítunk elő (lásd Synthesis 1979, 941). A további funkcionális csoportok átmeneti védelmére olyan védőcsoportok alkalmasak, amelyeket általában a peptidszintézisben szokás használni és például a Kontakte Merck 3/89, a 14-22. oldalon és 1/80, a 23-35. oldalon ismertet.

Aminocsoportot védőcsoportok például a benziloxi-karbonil-(Z), az acetamidometil (Acm), a benzil (Bzl), a metilszulfonil-etiloxi-karbonil (Msc), a ftalil (Pht), az acetil (ac) vagy a t.butoxi-karbonil (Boc)csoport. Ezen amino-védőcsoportok eltávolítása savakkal, lúgokkal vagy redukcióval történik. A guanidinocsoport védőcsoport védőcsoportja lehet például a NO<sub>2</sub>-, tozil-, Z-, meztilén-2-szulfonil- (Mts)csoport. A lehasításuk hidrolízissel vagy hidrogenolízissel történhet.

A COOH-oldalfunkciókat alkil-észter, előnyösen metil-, etil- vagy tercier butil-észter vagy benzil-észter vagy helyettesített benzil-észter, többek között p-NO<sub>2</sub>-, p-Cl-, p-Br-benzil-észter formájában védhetjük. A védőcsoportot lúgos vagy savas elszappanosítással vagy hidrogénezéssel hasíthatjuk le.

Hidroxilcsoportokat tercier butil- vagy benzilcsoporttal védhetünk.

A találmány szerint előállított anyagok hatásos irreverzibilis prolilhidroxiláz-gátlóknak bizonyultak. Ennek következtében szelektíven gátolják a kollagénspecifikus hidroxilező reakciót, amelynek során a fehérjéhez kötött prolint a prolilhidroxiláz enzim hidroxilezi. Ha ezt a reakciót inhibitorral akadályozzuk, akkor alulhidroxilezett, funkcióját ellátni nem tudó kollagénmolekula keletkezik, amelyet a sejt csak kis mennyiségben tud az extracelluláris térben leadni. Az alulhidroxilezett kollagén ezenkívül nem épülhet be a kollagénmátrixba, és nagyon könnyen lebontható proteolitikusan. Ezen hatások következményeként csökken az extracellulárisan lerakódott kollagén összes mennyisége.

A prolilhidroxiláz inhibitorai ezért alkalmas eszközök azon betegségek gyógyításánál, amelyeknél a

kollagének lerakódása fontos szerepet játszik a betegségképpen. Ide tartoznak többek között a tüdő-, a máj- és a bőr-fibrózis (szkelroderma), valamint az érlemezésedés.

5 Ismeretes továbbá, hogy a kollagéntermelés inhibitorai tumor-ellenes hatással rendelkeznek. A kollagénszintézis és -lerakódás csökkentése révén befolyásolják a tumornövekedéshez szükséges stromaátalakítást (H. Dvroak: N. Engl. J. of Med. 315 (1986) 1650); és a bazális membránképződés inhibitorai alkalmasak arra, hogy különböző tumorerővekedését elnyomják (W. Klash és munkatársai: J. N. C. I. 75 (1985) 353).

10 Ismeretes ezenkívül, hogy a prolilhidroxiláz ismert inhibitorokkal, például  $\alpha,\alpha$ -dipiridillel történő gátlása a makrofágok Clq-bioszintézisének gátlásához vezet (W. Müller és munkatársai: FEBS lett. 90, 218 f (1978)). Ezáltal a komplementaktiválás klasszikus módja elmarad. A prolilhidroxiláz inhibitorai ezért immunuszuppresszívaként is hatnak, például immunkomplex betegségekben.

15 A találmány szerint előállított anyagokat tehát fibroszuppresszívaként, immunuszuppresszívaként, antiatheroszklerotikaként és a tumorterápiában lehet alkalmazni.

20 A gátló hatást enzimteszttel lehet meghatározni, B. Peterkovsky és R. Di Blasio módszerével analóg módon (lásd Anal. Biochem. 66, 279-286 (1975)). Ennél a módszernél alulhidroxilezett kollagén vas(II)-ionok,  $\alpha$ -ketoglutarát és aszkorbát jelenlétében prolilhidroxilázal enzimesen hidrolezünk.

25 A gátlás szuicid karakterének meghatározásához az enzimet vas(II)-ionok,  $\alpha$ -ketoglutarát és aszkorbát jelenlétében az inhibitorokkal különböző ideig előinkubáljuk, végül a peptidszubsztrátum jelenlétében meghatározzuk az enzim maradék aktivitását. Az aktivitás meghatározásához akár a fent említett Peterkovsky és Di Blasio-féle módszert, akár egyéb módszereket, például K.I. Kivirikko és R. Myllylä: Meth. Enzym, 82, 245-304 (1982) módszert használhatjuk. Az 1. táblázatban tüntetjük fel néhány kiválasztott, a találmány szerint előállított vegyület gátló hatását. Azt a koncentrációt adjuk meg, amely egy óra után az enzimek 50%-át inaktálja.

## 1. Táblázat

Vegyület	ID <sub>50</sub> [60 perc $\mu$ Mol/l]
Ac-Pro-Opt-Gly-OtBu	8000,0
Ac-Pro-Opt-Gly-OBzl	60,0
Z-Ala-Opr-Gly-OtBu	40,0
Z-Ala-Opr-Gly-OH	330,0
Ac-Pro-Opr-Gly-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4900,0
Ac-Pro-Opr-Gly-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	16900,0
Ac-Pro-Opr-Gly-NH-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6000,0
Z-Ala-Opr-Gly-OBzl	3,0
Z-(D)-Ala-Opr-Gly-OBzl	10000,0
Z-Phe-Opr-Gly-OBzl	0,8
Msc-Glu(OBzl)-Opr-Gly-OBzl	30,0
Z-Val-Opr-Gly-OBzl	40,0
Z-Gli-Opr-Gly-OBzl	5000,0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-Opr-Gly-OBzl	1000,0

## 1. Táblázat folytatása

Vegyület	ID <sub>50</sub> [60 perc μMol/l]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-Opr-Gly-O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-NO <sub>2</sub>	540,0
Z-Phe-Opr-NH-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-Opr-Gly-OBzl	2000,0
Z-Tyr-Opr-Gly-OBzl	2,4
Z-Phe-Opr-Sar-OBzl	10000,0
Z-Lys(Pht)-Opr-Gly-OBzl	11,0
Z-Phe-Opr-NH-CH <sub>2</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -Opr-Gly-OBzl	610,0
Z-Phe(r)-Opr-Gly-OBzl	1,1
H-Phe-Opr-NH-CH <sub>2</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	15,5
Z-Phe-Opr-NH-CH <sub>2</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CN	1,1
Z-Phe-Opr-Gly-O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F	0,8
Z-Phe-Opr-Gly-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,9
Z-Tic-Opr-Gly-OBzl	1,5

Az inhibitor hatást sejt- vagy szövetkultúrában is meghatározhatjuk. Ehhez fibroblasztokat vagy más, kollagéntermelő sejteket, illetve calvariákat vagy más kollagéntermelő szerveket használhatunk.

A 2. táblázatban tüntetjük fel néhány találmány szerint előállított vegyület inhibitor hatását, calvaria-kultúrában. Azt a koncentrációt adjuk meg, amely a hidroxiprolin/prolin hányadost 50%-kal csökkenti <sup>14</sup>C-prolinnal történő táplálás mellett.

## 2. Táblázat

Vegyület	IC <sub>50</sub> [μM]
Z-Ala-Opr-Gly-OBzl	1650
Ac-Pro-Opr-Gly-OtBu	7500
Z-Val-Opr-Gly-OBzl	380
Z-Pro-Opr-Gly-OtBu	550
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-Opr-Gly-OBzl	2000
Z-Ala-Opr-Gly-OBzl	2500
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-Opr-Gly-OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-NO <sub>2</sub>	2500

Az antifibrotikus hatást a széntetrakloriddal indukált májfibrozis modelljével határozhatjuk meg. Ehhez patkányokat kezelünk hetenként kétszer CCl<sub>4</sub> olivaolajos oldatával (1 ml/kg). A vizsgálandó anyagot naponta, adott esetben kétszer – megfelelő elviselhető oldószerben oldva – szájon át vagy intraperitonálisan adagoljuk. A májfibrozis mértékét hisztológiailag határozzuk meg; a májban a kollagén arányát hidroxiprolin-meghatározással – például Kivirikko és munkatársai (Anal. Biochem. 19, 249 f (1967) szerint – analizáljuk.

A fibrogenéz aktivitását a kollagénfragmensek és a szérumban levő prokollagénpeptidek radioimmunológiai mérésével határozhatjuk meg. A találmány szerint előállított vegyületek ebben a modellben 1–100 mg/kg koncentrációban hatékonyak. Az antifibrotikus hatás értékelésének másik lehetséges modellje a Bleomycin-indukálta tüdőfibrozis, amelyet Kelley és munkatársai: (J. Lab. Clin. Med. 96, 954 (1980) írt le. A találmány szerint előállított vegyületek sarjszövetekre gyakorolt hatásának értékelése például a vattacsomógranulomok modelljével történhet, Meier és munkatársai: Experientia 6, 469 (1950) szerint.

A találmány tárgya tehát eljárás egy (I) általános képletű vegyület mint prolilhidroxiláz-inhibitor el-

40 állítására, valamint a hatóanyagot tartalmazó, em-lősköknél és embernél alkalmazható fibroszuppresszívaként immunszuppresszívaként, antiatheroszklerotikaként és a tumorterápiában hatásos gyógyászati készítmény előállítására.

45 A találmány tárgya továbbá eljárás olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet és valamely fiziológiailag alkalmas hordozóanyagot tartalmaznak, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot, a hordozóanyagot és adott esetben további segéd- és adalékanyagokat megfelelő adagolható formában készítenek el. Ezekben a készítményekben a hatóanyag-koncentráció általában 0,1–96%.

55 Az alkalmazás történhet intranazálisan, bukhálisan, intravénásan, szubkután vagy perorálisan. A hatóanyag adagolása függ a melegvérű fajtól, a test-súlytól, életkortól és az alkalmazás módjától.

A jelen találmány szerint előállított gyógyászati készítményeket a szokásos oldó-, keverő-, granuláló- vagy drasztírozó eljárásokkal állítjuk elő.

60 A szájon át történő alkalmazási formákhoz az aktív vegyületeket a szokásos adalékanyagokkal, például hordozóanyagokkal, stabilizátorokkal vagy inert hígítóanyagokkal összekeverjük és a szokásos módszerekkel megfelelő adagolható formákat ké-

szítünk belőlük, például tablettákat, drasztákat, kapszulákat, vizes, alkoholos vagy olajos oldatokat vagy vizes, alkoholos vagy olajos szuszpenziókat. Semleges hordozóanyagként például gumiarábi-kum, magnéziumkarbonát, káliumfoszfát, tejcukor, glükóz vagy keményítő, különösen kukoricakeményítő jön szóba. Itt az elkészítés mind száraz, mind nedves granulálással történhet. Olajos hordozóanyagként vagy oldószerként például növényi vagy állati olajok jöhetnek számításba, így napraforgóolaj vagy csukamájolaj.

A szubkután vagy intravénás alkalmazáshoz az aktív vegyületeket vagy gyógyszerilag elfogadható sókat, kívánt esetben a szokásos anyagokkal így oldódásközvetítőkkel vagy egyéb segédanyagokkal együtt oldatba, szuszpenzióba vagy emulzióba visszük. Ehhez szóba jöhető anyagok: víz, fiziológiás konyhasóoldat, alkoholok, például etanol, propanol, glicerin, ezenkívül cukoroldatok, így glükóz- vagy mannitoldatok vagy a különböző említett oldószerkeverékek.

A következő példákkal szemléltetjük a jelen táblamányt:

A használt rövidítések listája:

Boc	tercier-butoxi-karbonil
DCC	diciklohexil-karbodiimid
DMF	dimetil-formamid
CHN	elemanalízis
FAB	fast atom bombardment
MS	tömegspektrum
Fmoc	9-fluorenil-metil-oxi-karbonil
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
EE	ecetsav-etilészter
Hphe	homofenil-alanin
tBu	tercier-butil
Pht	ftalil
THF	tetrahidrofuran
Z	benzil-oxi-karbonil
Tic	1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin
Phg	fenil-glicin

Az aminosavakra és védőcsoportjaikra használt rövidítés megfelel a peptidkémiai szokásos betűkódoknak, ahogyan azt például az Europ. J. Biochem. 138, 9-37 (1984) közli. Az aminosavaknál mindig az L-konfigurációról van szó, kivéve, ha kifejezetten másként adjuk meg.

Az Opr rövidítést a szokásosan hárombetűs kóddal összhangban az 5-oxaprolin (= Izoxalidin-3-karbonsav) mesterséges aminosavra vezettük be.

Ezért az Opr, H-Opr-OH, Opr(r) és Opr(t) a következő szerkezeteknek felel meg: Opr: (1a) képlet, H-Opr-OH: (1b) képlet, Opr(r): (1c) képlet és Opr(t): (1d) képlet.

A H-Opr-OtBu szintézise az irodalomban leírt módszerrel történik: J.C.S. Chem. Commun. 1981. 97-99. oldal.

Kromatográfias futtatószer-rendszerek:

1. CHCl<sub>3</sub>/metil-alkohol 9:1
2. EE/petroléter 2:1
3. EE/petroléter 1:1

4. EE/petroléter 4:1
5. EE/petroléter 3:1
6. CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 11:1
7. CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/EE 10:2:1

*Példák*

A.1. Z-Phe-Opr-Gly-OBzl

A. 1.1. Z-Phe-Opr-OtBu

600 mg H-Opr-OtBu-hidrokloridot, 860 Z-Phe-OH-t, 0,36 ml N-etil-morfolint és 395 mg HOBt-t DMF-ben feloldunk. 590 mg DCC hozzáadása után 28 órán keresztül hagyjuk szobahőmérsékleten reagálni. Az oldószeret bepároljuk, a maradékot 20 ml etil-acetátban oldjuk, majd háromszor 20 ml 20%-os vizes citromsavval, végül 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kirázzuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szűrjük, és az oldószeret lepároljuk. 1,20 g Z-Phe-Opr-OtBu-t kapunk, amely színtelen por. A nyersteget tisztítás nélkül használjuk fel a következő (A.1.2.) reakciólépésben.

A.1.2. Z-Phe-Opr-OH

1,20 g Z-Phe-Opr-OtBu-t 10 ml trifluor-ecetsavban oldunk. Egy órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten, majd vákuumban lepároljuk az oldószeret és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (7. rendszer). 800 mg Z-Phe-Opr-OH-t izolálunk. R<sub>f</sub> (7. rendszer) = 0,2, tömegspektrum (FAB): 399 (M + 1).

A.1.2. Z-Phe-Opr-Gly-OBzl

800 mg Z-Phe-Opr-OH-t, 640 mg H-Gly-OBzl-hidrokloridot, 260 µl N-etil-morfolint, 270 mg HOBt-t és 415 mg DCC-t 20 ml DMF-ben oldunk és 18 órán át szobahőmérsékleten keverünk. Ezután vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (3. rendszer). 520 mg Z-Phe-Opr-Gly-OBzl-t izolálunk, mint amorf szilárd anyagot.

R<sub>f</sub> (3. rendszer) = 0,39, tömegspektrum (FAB): 546 (M + 1)

Az A.1.1. példában leírt eljárással analóg módon, peptid-kapcsolással állítjuk elő az A.2-A.62 példák vegyületeit is úgy, hogy először egy aminosavat N-terminálisan kapcsolunk a H-Opr-OtBu-hoz, majd az észtert hidrolizáljuk és hozzáadjuk a második aminosavat.

Példaszám

- |    |       |  |
|----|-------|--|
| 50 | A.2.  | Z-Ala-Opr-Gly-OBzl   |
|    | A.3.  | Z-(D)-Ala-Opr-Gly-OBzl   |
|    | A.4.  | Z-Ala-Opr-Gly-OtBU   |
|    | A.5.  | Z-Ala-Opr-Gly-OH   |
| 55 | A.6.  | Z-Arg-Opr-Gly-OBzl   |
|    | A.7.  | Z-Arg(Z <sub>2</sub> )-Opr-Gly-OBzl  |
|    | A.8.  | Z-Asp-Opr-Gly-OBzl   |
|    | A.9.  | Z-Asn-Opr-Gly-OBzl   |
|    | A.10. | Msc-Asn-Opr-Gly-OBzl   |
| 60 | A.11. | Z-Dab-Opr-Gly-OBzl   |
|    | A.12. | Z-Cys(Acm)-Opr-Gly-OBzl  |
|    | A.13. | Z-Cys(Bzl)-Opr-Gly-OBzl  |
|    | A.14. | Z-Cys-Opr-Gly-OBzl   |
|    | A.15. | Z-Gln-Opr-Gly-OBzl   |
| 65 | A.16. | Z-Gln-Opr-Gly-O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (-NO <sub>2</sub> ) |

11

- A.17. Z-Gli(OBzl)-Opr-Gly-OBzl  
 A.18. Z-Glu-Opr-Gly-OBzl  
 A.19. Z-Gly-Opr-Gly-OBzl  
 A.20. Z-His-Opr-Gly-OBzl  
 A.21. Z-Ile-Opr-Gly-OBzl  
 A.22. Z-Leu-Opr-Gly-OBzl  
 A.23. Msc-Leu-Opr-Gly-OBzl  
 A.24. Z-Lys(Msc)-Opr-Gly-OBzl  
 A.25. Z-Lys(Pht)-Opr-Gly-OBzl  
 A.26. Z-Lys-Opr-Gly-OBzl  
 A.27. Z-Orn-Opr-Gly-OBzl  
 A.28. H-Phe-Opr-Gly-OBzl  
 A.29. Z-Phe-Opr-Gly-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F  
 A.30. Z-Phe-Opr-(D)-Ala-OBzl  
 A.31. Z-Phe-Opr-Sar-OBzl  
 A.32. Ac-Pro-Opr-Sar-OBzl  
 A.33. Z-Pro-Opr-Gly-OBzl  
 A.34. Ac-Pro-Opr-Gly-OtBu  
 A.35. Z-Pro-Opr-Gly-OtBu  
 A.36. Z-Opr-Opr-Gly-OBzl  
 A.37. Z-Opr-Opr-Gly-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
 A.38. Z-Ser-Opr-Gly-OBzl  
 A.39. Z-Thr(Bzl)-Opr-Gly-OBzl  
 A.40. Z-Thr-Opr-Gly-OBzl  
 A.41. Z-Tyr(CH<sub>3</sub>)-Opr-Gly-OBzl  
 A.42. Z-Tyr-Opr-Gly-OBzl  
 A.43. Z-Trp-Opr-Gly-OBzl

12

- A.44. Z-Val-Opr-Gly-OBzl  
 A.45. Z-Phe-Opr-Gly-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 A.46. Z-Tic-Opr-Gly-OBzl  
 A.47. Z-Phe-Opr-Gly-OEt  
 A.48. Z-Phe-Opr-Gly-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>  
 A.49. Z-Phe-Opr-Gly-O-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>  
 A.50. Z-Phe-Opr-Gly-O-CH<sub>2</sub>-2(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)  
 A.51. Z-Phe-Opr-Gly-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F  
 A.52. Z-Phe-Opr-Gly-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-F  
 A.53. Z-Phe-Opr-Gly-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F  
 A.54. Z-Phe-Opr-Gly-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 A.55. Z-Phe-Opr-Gly-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F  
 A.56. Z-(4'-F)-Phe-Opr-Gly-OBzl  
 A.57. Z-(4'-F)Phe-Opr-Gly-OBzl  
 A.58. Z-(4'-NO<sub>2</sub>)Phe-Opr-Gly-OBzl  
 A.59. Z-Phe-Opr-Gly-O-CH<sub>2</sub>-CH(CO<sub>2</sub>Et)-  
 -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 A.60. Z-Phe-Opr-Gly-O-CH<sub>2</sub>-CH(COOH)-  
 -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 A.61. Z-Phg-Opr-Gly-OBzl  
 A.62. Z-HPhe-Opr-Gly-OBzl

Az így előállított peptidek szerkezetének igazolását különböző analitikai és spektroszkópiai módszerekkel végezzük. Néhány eredményt a 3. táblázatban adunk meg.

## 3. táblázat

Az A-Opr-B tripeptidek analitikai adatai (A.1.-A.62. példa)

<sup>1</sup> H-NMR = δ [ppm]							
Szám	2-H(Opr)	3-H <sub>2</sub> (Opr)	4-H <sub>2</sub> (Opr)	2-H(A)	3-H <sub>x</sub> (A)	2-H <sub>y</sub> (B)	Egyéb
A.1.	4,85	2,5-2,7	3,95-4,2	5,1	3,1	3,95	MS; CHN
A.2.	4,75	2,55-4,2	3,95-4,2	4,85	1,45	4,05	MS; CHN
A.3.	4,8	2,55-2,8	3,9-4,05	4,2	1,35	3,95	MS; CHN
A.4.	4,75	2,55-2,9	3,9-4,1	4,8	1,45	4,0	MS; CHN
A.5.	4,75	2,5-2,75	3,9-4,1	4,8	1,45	4,05	MS
A.6.	4,8	2,5-2,75	3,95-4,1	4,85	1,75	4,0	MS
A.7.	4,8	2,5-2,75	3,9-4,1	4,75	1,75	4,0	MS; CHN
A.8.	4,8	2,55-2,7	3,9-4,15	4,9	2,8	3,9	MS
A.9.	4,75	2,55-2,7	3,9-4,1	4,85	2,7	3,95	MS
A.10.	4,9	2,55-2,7	3,9-4,1	4,9	2,65	4,0	MS; CHN
A.11.	4,9	2,5-2,75	3,95-4,1	4,9	2,1	3,95	MS
A.12.	4,8	2,55-1,8	3,9-4,15	4,95	3,1	4,0	MS
A.13.	4,85	2,55-2,75	3,9-4,1	4,95	3,0	3,95	MS
A.14.	4,85	2,55-2,75	3,9-4,05	5,0	3,05	3,95	MS; CHN
A.15.	4,85	2,5-2,75	3,95-4,1	4,9	2,45	3,95	MS; CHN
A.16.	4,85	2,5-2,75	3,95-4,1	4,9	2,5	4,0	MS
A.17.	4,7	2,5-2,7	3,9-4,1	4,85	2,2	4,0	MS; CHN
A.18.	4,85	2,55-2,7	3,9-4,15	4,8	2,2	4,05	MS; CHN
A.19.	4,95	2,5-2,7	3,9-4,1	4,1	-	4,0	MS; CHN
A.20.	4,9	2,5-2,75	3,9-4,15	4,9	3,2	3,95	MS
A.21.	4,9	2,55-2,7	3,95-4,1	4,85	2,0	4,0	MS
A.22.	4,9	2,5-2,85	4,0-4,05	4,9	1,95	4,05	MS
A.23.	4,8	2,50-2,8	3,95-4,1	4,95	1,9	4,0	MS
A.24.	4,85	2,55-2,8	3,95-4,2	4,8	1,8	4,1	MS; CHN
A.25.	4,75	2,5-2,75	3,9-4,05	4,9	1,85	4,05	MS
A.26.	4,9	2,55-2,75	3,85-4,15	4,9	1,85	4,05	MS; CHN
A.27.	4,9	2,5-2,75	3,9-4,05	4,85	2,05	4,05	MS
A.28.	4,85	2,55-2,80	3,9-4,1	4,25	2,95	3,95	MS
A.29.	4,85	2,5-2,75	3,9-4,15	5,0	3,1	3,95	MS; CHN
A.30.	5,05	2,5-2,7	3,9-4,2	4,8	3,1	4,55	MS; CHN

3. táblázat folytatása  
Az A-Opr-B tripeptidek analitikai adatai (A.1.-A.62. példa)

$^1\text{H-NMR} = \delta$ [ppm]							
Szám	2-H(Opr)	3-H <sub>2</sub> (Opr)	4-H <sub>2</sub> (Opr)	2-H(A)	3-H <sub>x</sub> (A)	2-H <sub>y</sub> (B)	Egyéb
A.31.	4,95	2,5-2,65	4,0-4,3	5,1	3,1	3,75; 4,6	MS; CHN
A.32.	4,95	2,55-2,65	4,05-4,15	5,0	2,1	4,05	MS; CHN
A.33.	4,9	2,5-2,6	3,6-4,0	4,9	2,1	3,95	MS; CHN
A.34.	4,9	2,55-2,7	3,8-3,85	4,85	2,1	4,1	MS; CHN
A.35.	4,9	2,5-2,65	3,65-4,0	5,05	2,1	4,0	MS; CHN
A.36.	4,9	2,5-2,7	3,75-3,95	5,0	2,6	4,1	MS
A.37.	4,8	2,55-2,7	3,7-4,0	5,0	2,55	4,0	MS
A.38.	4,9	2,5-2,7	3,75-4,05	5,0	2,75	4,0	MS
A.39.	4,95	2,5-2,75	3,9-4,15	5,05	3,9	4,0	MS
A.40.	4,95	2,5-2,7	3,9-4,1	4,85	3,9	4,0	MS; CHN
A.41.	4,8	2,5-2,7	3,9-4,15	4,9	3,1	3,95	MS
A.42.	4,85	2,5-2,7	3,9-4,15	4,9	3,0	4,05	MS; CHN
A.43.	4,95	2,5-2,65	3,9-4,1	4,95	3,0	4,05	MS; CHN
A.44.	4,7	2,55-2,7	3,9-4,1	4,9	2,1	4,05	MS; CHN
A.45.	4,85	2,5-2,7	3,9-4,15	5,0	3,0	4,05	MS; CHN
A.46.	4,8	2,5-2,75	3,85-4,1	5,1	3,0-3,25	3,95	MS; CHN
A.47.	4,8	2,5-2,8	3,9-4,2	4,8	3,0-3,3	3,9	MS; CHN
A.48.	4,85	2,5-2,85	3,9-4,25	5,1	3,0-3,2	4,0	MS; CHN
A.49.	4,85	2,5-2,8	3,85-4,2	5,05	3,1	3,9-4,15	MS; CHN
A.50.	4,85	2,5-2,8	3,9-4,15	5,1	3,1	4,05	MS; CHN
A.51.	4,85	2,5-2,8	3,9-4,15	5,05	3,1	3,95	MS; CHN
A.52.	4,8	2,5-2,75	3,9-4,2	5,05	3,1	3,95	MS; CHN
A.53.	4,8	2,5-2,8	3,9-4,2	5,1	3,1	3,95	MS; CHN
A.54.	4,85	2,45-2,8	3,9-4,2	5,1	3,0-3,2	3,9	MS; CHN
A.55.	4,8	2,5-2,8	3,9-4,2	5,1	3,0-3,2	3,95	MS; CHN
A.56.	4,8	2,5-2,9	3,9-4,25	5,1	3,0-3,3	4,0-4,2	MS; CHN
A.57.	4,8	2,5-2,85	3,9-4,25	5,1	3,05-3,3	4,0-4,2	MS; CHN
A.58.	4,8	2,5-2,9	3,9-4,3	5,1	3,1-3,35	4,0-4,2	MS; CHN
A.59.	4,8	2,45-2,8	3,85-4,2	5,1	3,1-3,3	4,0	MS; CHN
A.60.	4,8	2,5-2,8	3,85-4,2	5,1	3,0-3,3	4,0	MS; CHN
A.61.	4,9	2,5-2,8	3,9-4,2	5,8	-	3,95	MS; CHN
A.62.	4,75	2,4-2,8	3,8-4,2	4,85	1,8-2,1	3,9-4,1	MS; CHN

**B.1. N-fenil-acetil-Opr-Gly-4-nitro-benzil-észter**

**B.1.1. N-fenil-acetil-Opr-OtBu**

500 mg H-Opr-OtBu-hidroklorid, 324 mg fenil-ecetsav, 320 mg HOBt és 300  $\mu\text{l}$  N-etil-morfolin 10 ml DMF-dal készített oldatát 490 mg DCC-hez adjuk és az elegyet 48 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A karbamidot leszűrjük, az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk vizes citromsavval és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. Nátrium-szulfáton történő szárítás és az oldószer lepárlása után 600 mg enyhén szennyezett előállítandó vegyületet, N-fenil-acetil-Opr-OtyBu-t izolálunk.

**B.12. N-fenil-acetil-Opr-OH**

A B.1.1.-ben előállított 600 mg nyersteget 5 ml trifluor-ecetsavban oldjuk, és 1 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. Vákuumban bepároljuk, majd etil-acetátból átkristályosítjuk. 250 mg N-fenil-acetil-Opr-OH-t izolálunk.  $R_f$  (7. rendszer) = 0,65.

MS (FAB): 235 (M + 1).

**B.1.3. N-fenil-acetil-Opr-Gly-4-nitro-benzil-észter**

70 mg N-fenil-acetil-Opr-OH-t, 87 mg H-Gly-OBzil-NO<sub>2</sub>-hidrobromidot, 40  $\mu\text{l}$  N-etil-morfolint és 41 mg HOBt-t DMF-ben oldunk. Az elegyhez hozzáadunk 62 mg DCC-t és 8 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Az oldószer lepárlása után szilikagélen kromatografáljuk (5. rendszer).

$R_f$  (5. rendszer) = 0,43

MS (FAB): 428 (M + 1).

A B.1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő a B.2-B.19. példák vegyületeit is úgy, hogy először a karbonsavat N-terminálisan kapcsoljuk a H-Opr-OtBu-hoz, majd az észtert elszáppanosítjuk és a C-terminális alkotórészt hozzákapcsoljuk.

**Példaszám:**

- 60 B.2. N-benzoil-Opr-Gly-OBzil  
 B.3. N-4-klór-benzoil-Opr-Gly-OBzil  
 B.4. N-2-fluor-benzoil-Opr-Gly-OBzil  
 B.5. N-3-hidroxi-fenil-acetil-Opr-Gly-OBzil  
 B.6. N-4-fluor-fenil-acetil-Opr-Gly-OBzil  
 65 B.7. N-benzil-oxi-karbonil-Opr-Gly-OBzil



15		16	
B.8.	B-3-fenil-propionil-Opr-Gly-OBzl	B.15.	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> -Opr-Gly-OBzl
B.9.	N-fenoxi-acetil-Opr-Gly-OBzl	B.16.	N-fenil-acetil-Opr-Gly-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
B.10.	N-4-fenil-butiril-Opr-Gly-OBzl	B.17.	N-(2-acetoxi-3-fenil-propionil)-Opr-Gly-OBzl
B.11.	N-4,4-di(p-fluo-fenil)-butiril-Opr-Gly-OBzl	B.18.	N-(2-hidroxi-3-fenil-propionil)-Opr-Gly-OBzl
B.12.	N-difenil-acetil-Opr-Gly-OBzl	B.19.	N-[C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-O-CH-(CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-CO]-Opr-Gly-OBzl
B.13.	pivaloil-Opr-Gly-OBzl		
B.14.	N-(3-fenil-propionil)-Opr-Gly-OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-NO <sub>2</sub>		

## 4. Táblázat

Az A-Opr-Gly-OR dipeptidek analitikai adatai (B.2.-B.19. példa)

<sup>1</sup> H-NMR = δ [ppm]						
Szám	2-H(Opr)	3-H <sub>2</sub> (Opr)	4-H <sub>2</sub> (Opr)	CH <sub>2</sub> (Gly)	CHx-CO(A)	Egyéb
B.1.	4,85	2,45-2,85	3,65-4,15	4,1	3-8	MS; CHN
B.2.	4,9	2,5-2,8	3,65-4,1	4,0	-	MS; CHN
B.3.	4,95	2,55-2,8	3,65-4,05	4,05	-	MS; CHN
B.4.	4,9	2,5-2,8	3,65-4,1	4,0	-	MS; CHN
B.5.	4,85	2,5-2,8	3,65-4,1	4,05	3,75	MS; CHN
B.6.	4,9	2,5-2,8	3,65-4,15	4,05	4,0	MD; CHN
B.7.	4,9	2,5-2,8	3,65-4,1	4,0	5,2	MS; CHN
B.8.	4,85	2,45-2,7	3,55-4,1	4,05	2,7	MS; CHN
B.9.	4,9	2,5-2,8	3,6-4,1	4,05	4,7	MS; CHN
B.10.	4,9	2,5-2,75	3,6-4,1	4,0	2,7	MS; CHN
B.11.	4,9	2,5-2,8	3,6-4,1	4,05	2,65	MS; CHN
B.12.	4,85	2,55-1,85	3,65-4,05	4,05	5,05	MS; CHN
B.13.	4,9	2,5-2,8	3,6-4,05	4,0	-	MS; CHN
B.14.	4,85	2,45-2,75	3,6-4,1	4,1	3,7	MS; CHN
B.15.	4,15	2,5-2,75	3,7-4,05	4,2	-	MS; CHN
B.16.	4,85	2,45-2,8	3,7-4,1	4,1	3,8	MS; CHN
B.17.	4,9	2,5-2,8	4,0-4,25	4,1	5,6	MS; CHN
B.18.	4,95	2,5-2,8	4,0-4,2	4,0	4,0	MS; CHN
B.19.	4,9	2,5-2,8	3,8-4,1	4,0	5,5	MS; CHN

## C.1. N-4-fluor-benzil-Opr-Gly-OBzl

## C.1.1. N-4-fluor-benzil-Opr-OH

145 mg 4-fluor-benzaldehyd és 150 mg H-Opr-OtBu-hidroklorid 20 ml száraz metanollal készített oldatához 30 mg nátrium-ciano-bórhidridet adunk. 0,01 N metanos HCl hozzáadásával az oldat pH értékét 4,0-n tartjuk. Hat órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, végül vákuumban majdnem teljesen szárazra pároljuk, 100 ml 2 N vizes HCl-ban felvesszük, 30 percig melegítjük 50 °C hőmérsékleten, hagyjuk lehűlni és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd leszűrjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen (7. rendszer) kromatografáljuk. 160 mg N-4-fluor-benzil-Opr-OH-t izolálunk, amely fehér szilárd anyag.

R<sub>f</sub> (7. rendszer) = 0,15,  
MS (FAB): 226 (M + 1).

## C.1.2. N-fluor-benzil-Opr-Gly-OBzl

40

160 mg N-4-fluor-benzil-Opr-OH-t, 105 mg H-Gly-OBzl-t, 100 µl N-etil-morfolint, 100 mg HOBt-t és 150 mg DCC-t 10 ml vízmentes DMF-ban oldunk és 24 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. Vákuumban bepároljuk, 20 ml metilén-kloriddal felvesszük, leszűrjük a diciklohexil-karbamidról és ismét bepároljuk. szilikagélen történő kromatografálás után (3. rendszer 180 mg N-4-fluor-benzil-Opr-Gly-OBzl-t izolálunk.

45

R<sub>f</sub> (3. rendszer) = 0,45,  
MS (FAB): 373 (M + 1).

50

A C.1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő a C.2.-C.6. példák vegyületeit is.

## Példaszám

C.2. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-Opr-Gly-OBzlC.3. 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-Opr-Gly-OBzlC.4. 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-Opr-Gly-OBzlC.5. 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-Opr-Gly-OBzl

C.6. Z-Phe(r)-Opr-Gly-OBzl

55

5. Táblázat  
A C.1.-C.6. példákban előállított dipeptidok analitikai adatai

$^1\text{H-NMR} = \delta$ [ppm]					
Szám	2-H(Opr)	3-H <sub>2</sub> (Opr)	4-H <sub>2</sub> (Opr)	CH <sub>2</sub> (Gly)	Egyéb
C.1.	4,1	2,55-2,8	3,85-4,05	4,05	MS; CHN
C.2.	4,1	2,5-2,8	3,9-4,1	4,05	MS; CHN
C.3.	4,05	2,5-2,8	3,85-4,05	4,0	MS
C.4.	4,05	2,5-2,8	3,9-4,05	4,05	MS
C.5.	4,05	2,55-2,8	3,9-4,1	4,05	MS
C.6.	4,05	2,5-2,75	3,85-4,05	4,05	MS; CHN

D.1. Z-Phe-Opr-Gly-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
D.1.1. (D,L)-4-fenil-2-hidroxi-butyl-amin-(1)

6,70 g dihidro-fahéjaldehidet 20 ml vízmentes etanolban oldunk, és 10 ml nitrometán és 1 ml tetrametil-guanidin hozzáadásával 1 órán át kevertjük szobahőmérsékleten. Vákuumban bepároljuk, 200 ml etanollal és 5 ml jégcettel felvesszük, majd 10 g aktivált Raney-nikkel hozzáadása után 50 °C hőmérsékleten és 25 bar hidrogén-nyomás mellett 5 órán át hidrogénezzük.

Ekkor leszűrjük a katalizátorról, vákuumban bepároljuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal felvesszük és az apoláros szennyezéseket dietil-éterrel történő extrahálással eltávolítjuk. Háromszoros, tetrahydrofuránnal történő extrahálás, nátrium-szulfáton való szárítás és vákuumos bepárlás után 5,75 g (D,L)-4-fenil-2-hidroxi-butyl-amin-(1)-t kapunk szintelen olaj formájában.

D.1.2. Z-Phe-Opr-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

843 mg Z-Phe-Opr-OH-t, 700 mg 4-fenil-2-hidroxi-butyl-amin-(1)-t, 285 mg HOBt-t és 436 mg DCC-t 10 ml DMF-ben oldunk. 270 µl N-etil-morfolin hozzáadása után 18 órán át szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Az oldószert vákuumban desztilláljuk, a maradékot etilacetátban oldjuk és háromszor kimossuk vizes citromsavval, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával kezeljük. Az oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük és bepároljuk. Szilikagélen történő kromatografálás (4. rendszer) után 680 mg előállítandó vegyületet izolálunk.

R<sub>f</sub> (4. rendszer) = 0,35

MS (FAB): 546 (M + 1).

D.1.3. Z-Phe-Opr-Gly-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

200 mg Z-Phe-Opr-NH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-t 20 ml metilén-kloridban oldunk, majd 800 mg piridinium-klór-kromát hozzáadása után 6 órát kevertjük szobahőmérsékleten. Vákuumban bepároljuk, azután a krómsókat és a kis mennyiségben keletkező melléktermékeket szilikagélen történő

kromatográfiával (4. rendszer) távolítjuk el. 128 mg ketont izolálunk.

R<sub>f</sub> (4. rendszer) = 0,68.

MS (FAB): 544 (M + 1).

20 A D.1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő a D.2.-D.28. példák vegyületeit is.

Példaszám

- 25 D.2. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
D.3. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OH  
D.4. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>  
D.5. Z-Phe-Opr-Gly-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
D.6. Z-Phe-Opr-Gly-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OH  
D.7. Z-Phe-Opr-Gly-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
D.8. Z-Phe-Opr-Gly-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
D.9. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
D.10. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO-Opr-Gly-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
D.11. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CN  
D.12. H-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
D.13. Z-Phe-Opr-Gly-2-naftil  
D.14. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
D.15. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F  
D.16. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>  
D.17. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-COOH  
40 D.18. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CN  
D.19. N-[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-O-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO]-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
D.20. N-(2-Acetoxi-3-fenilpropionil)-Opr-NH-CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
45 D.21. N-(2-Hidroxi-3-fenilpropionil)-Opr-NH-CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
D.22. Z-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
D.23. Boc-Phe-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
D.24. Z-Glu-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
50 D.25. Z-Cys-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl  
D.26. Z-Phe-Opr-Gly-CH<sub>2</sub>-CH(CO<sub>2</sub>Et)-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
D.27. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-Opr-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CN  
55 D.28. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-Opr-Gly-CH<sub>2</sub>-CH(CO<sub>2</sub>Et)-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

6. Táblázat  
A D.1.-D.28. példákkal előállított dipeptidek analitikai adatai

<sup>1</sup> H-NMR = δ [ppm]					
Szám	2-H(Opr)	3-H <sub>2</sub> (Opr)	4-H <sub>2</sub> (Opr)	N-CH <sub>2</sub> -CO	Egyéb
D.1.	4,9	2,55-2,7	3,95-4,2	4,0	MS; CHN
D.2.	5,1	2,6-2,8	3,95-4,25	4,7	MS; CHN
D.3.	5,0	2,55-2,7	3,9-4,2	4,6	MS; CHN
D.4.	4,9	2,5-2,7	3,9-4,15	4,6	MS
D.5.	5,0	2,55-2,7	3,9-4,1	4,1	MS; CHN
D.6.	5,0	2,55-2,7	3,95-4,05	4,05	MS
D.7.	5,0	2,55-2,7	3,9-4,15	4,1	MS; CHN
D.8.	4,9	2,55-2,7	3,9-4,15	4,0	MS; CHN
D.9.	5,1	2,6-2,8	3,95-4,2	4,7	MS; CHN
D.10.	4,9	2,5-2,8	3,65-4,1	4,15	MS; CHN
D.11.	4,9	2,6-2,8	3,95-4,25	4,7	MS; CHN
D.12.	4,95	2,5-2,7	3,9-4,15	4,65	MS; CHN
D.13.	4,9	2,5-2,85	3,9-4,3	4,85	MS; CHN
D.14.	4,9	2,5-2,7	3,95-4,3	4,6-4,8	MS; CHN
D.15.	4,95	2,55-2,85	3,9-4,3	4,7	MS; CHN
D.16.	4,9	2,45-2,8	3,9-4,3	4,7	MS; CHN
D.17.	4,9	2,50-2,85	3,9-4,25	4,7	MS; CHN
D.18.	4,9	2,5-2,85	3,9-4,25	4,7	MS; CHN
D.19.	4,9	2,5-2,75	3,9-4,2	4,6-4,8	MS; CHN
D.20.	4,9	2,45-2,8	3,9-4,25	4,7	MS; CHN
D.21.	4,95	2,5-2,8	3,9-4,3	4,6-4,8	MS; CHN
D.22.	4,9	2,5-2,85	3,9-4,3	4,7	MS; CHN
D.23.	4,9	2,5-2,85	3,9-4,3	4,65	MS; CHN
D.24.	4,75	2,5-2,8	3,8-4,25	4,55	MS; CHN
D.25.	4,95	2,55-2,85	3,9-4,3	4,6-4,8	MS; CHN
D.26.	5,0	2,5-2,75	3,9-4,3	4,1	MS; CHN
D.27.	4,9	2,5-2,8	3,9-4,25	4,7	MS; CHN
D.28.	4,9	2,5-2,75	3,9-4,35	4,1	MS; CHN

<p>E.1. Z-Phe-Opr(t)-Gly-OBzl 800 mg Z-Phe-Opr-OBzl-t elegyítünk 350 g Lawessons-reagenssel és 10 ml vízmentes benzolban szuszpendáljuk. 80 °C-ra melegítjük, ekkor az oldat homogénné válik. Egy órán át keverjük ezen a hőmérsékleten, vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (3. rendszer. 210 mg Z-Peh-Opr(t)-Gly-OBzl tioamidot (R<sub>f</sub> (3. rendszer) = 0,45; MS (FAB): 562 (M + 1)), és 62</p>	<p>40</p> <p>45</p>	<p>mg Z-Phe(t)-Opr-Gly-OBzl tioamidot (R<sub>f</sub> (3. rendszer) = 0,61; MS (FAB: 562 (M + 1)) izolálunk. Az E.1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő az E.2. és E.3. példa vegyületét is.</p> <p>Példaszám E.2. Z-Phe-Opr(t)-Gly-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> E.3. 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO-Opr(t)-Gly-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl</p>
--	---------------------	--

7. Táblázat  
Az E.1.-E.3. példák dipeptidjeinek analitikai adatai

<sup>1</sup> H-NMR = δ [ppm]					
Szám	2-H(Opr)(t)	3-H <sub>2</sub> (Opr(t))	4-H <sub>2</sub> (Opr(t))	N-CH <sub>2</sub> -CO	Egyéb
E.1.	5,2	2,55-2,75	3,95-4,2	4,1	MS
E.2.	5,1	2,5-2,7	3,9-4,25	4,15	MS
E.3.	5,0	2,55-2,1	3,75-4,1	4,05	MS

F. Az A-Opr(r)-Gly-F-R<sub>4</sub> általános szerkezetű vegyületek előállítására az A, F és R<sup>4</sup> jelentésétől függően a b1) vagy c) eljárások valamelyike szerint történhet.

<p>65</p>	<p>Példaszám F.1. Z-Phe-Opr(r)-Gly-O-Bzl F.2. Z-Phe-Opr(r)-Gly-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl F.3. Z-Phe-Opr(r)-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> F.4. Z-Phe-Opr(r)-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OH</p>
-----------	--

- F.5. Z-Phe-Opr(r)-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>
- F.6. Z-Phe-Opr(r)-Gly-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- F.7. Z-Phe-Opr(r)-Gly-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl
- F.8. Z-Pha-Opr(r)-Gly-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- F.9. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-Opr(r)-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CN
- F.10. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-Opr(r)-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl

5

- F.11. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-Opr(r)-Gly-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl
- F.12. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-Opr(r)-Gly-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- F.13. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-Opr(r)-Gly-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOH

8. Táblázat  
Az F példasorban előállított vegyületek analitikai adatai

<sup>1</sup>H-NMR = δ [ppm]

Szám	2-H(Opr(r))	3-H <sub>2</sub> (Opr(r))	4-H <sub>2</sub> (Opr(r))	Egyéb
F.1.	3,9	2,3; 2,6	3,7-4,05	MS; CHN
F.2.	3,85	3,25; 2,5	3,7-4,0	MS
F.3.	3,8	3,3; 2,5	3,65-3,95	MS
F.4.	3,95	3,35; 2,5	3,75-3,95	MS
F.5.	3,95	2,35; 2,5	3,75-4,0	MS; CHN
F.6.	3,8	2,4; 2,55	4,7-4,0	MS
F.7.	3,9	2,35; 2,5	3,7-4,0	MS
F.8.	4,05	2,4; 2,55	3,7-3,9	MS; CHN

G. Az A-Opr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-F<sup>4</sup> általános képletű ketometilén-analógok előállítása a 16. oldalon leírt eljárással történik.

30

Példaszám

- G.1. Z-Phe-Opr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- G.2. Z-Phe-Opr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

- G.3. Z-Phe-Opr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>
- G.4. Z-Phe-Opr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>
- G.5. Z-Phe-Opr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl
- G.7. Z-Phg-Opr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- G.8. Z-Trp-Opr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

9. Táblázat  
A.G.1.-G.8. példák dipeptidjeinek analitikai adatai

<sup>1</sup>H-NMR = δ [ppm]

Szám	2-H(Opr)	3-H <sub>2</sub> (Opr)	4-H <sub>2</sub> (Opr)	Egyéb
G.1.	5,2	2,55-2,75	3,9-4,15	MS; CHN
G.2.	5,1	2,55-2,8	3,85-4,05	MS
G.3.	5,2	2,55-2,75	3,85-4,1	MS
G.4.	5,2	2,55-2,75	3,8-4,05	MS; CHN
G.5.	5,1	2,55-2,8	3,8-4,05	MS
G.7.	5,2	2,55-2,75	3,9-4,1	MS
G.8.	5,2	2,5-2,8	3,8-4,0	MS

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – amely képletben A jelentése

55

a) 1–6 szénatomos alkanoil-csoport, amely egy vagy többszörösen helyettesítve lehet, adott esetben halogénatommal, illetve hidroxil-csoporttal szubsztituált fenil-csoporttal; fenoxil-csoporttal, valamint hidroxil-, illetve 1–4 szénatomos alkil-karbonil-oxil-csoporttal;

b) benzoilcsoport, amely helyettesítve lehet halogénatommal;

c) benzilcsoport, amely helyettesítve lehet halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4

65

szénatomos alkoxycsoporttal;

d) benziloxil-karbonil (Z)-csoport, p-toluolszulfonil(Tos)csoport, valamint az alábbi csoportok valamelyike:

- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CO-,
- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CO-,
- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CO-;

e) N-atomján benziloxil-karbonil (Z) csoporttal védett természetes aminoacil-csoport, melynek oldallánca a Z, Ac, Bzl, OBzl, Msc, Pht, csoportok valamelyikével védve lehet; a Z csoport helyett adott esetben Ac, Msc, illetve Boc csoport is szerepelhet; a fenilalanin a 4'-helyzetben halogén, illetve nitro-szubsztituenst is tartalmazhat; Z-1,2,3,4-tet-

rahidro-izokinolil- (Z-Tic), Z-fenil-glicil (Z-Phg), Z-homofenilalanin (Z-HPhe), Z-4-metil-tirozil-, Z-Phe(r)-csoport; Z-5-oxaprolil-, vagy Z- $\alpha,\gamma$ -diamino-vajsav (Z-Dab)-csoport;

B jelentése karbonil-, tiokarbonil- vagy metilén-csoport;

D jelentése imino-, N-metil-imino-, illetve metilén-csoport;

E jelentése karbonilcsoport;

F jelentése oxigénatom vagy közvetlen kötés;

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 6–10 szénatomos karboxilusos arilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben karboxi-, ciano-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesítve lehetnek;

fenil-(1–5 szénatomos)-alkilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal, nitro-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal és az alkilcsoportok adott esetben 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy karboxilcsoporttal helyettesítve lehetnek, difenil-(1–5 szénatomos)-alkilcsoport, piridil-(1–3 szénatomos)-alkil-csoport, valamint  $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)-\text{OCH}_3$ -csoport,

R<sub>8</sub> jelentése hidrogénatom, illetve 1–4 szénatomos alkilcsoport, és fiziológiailag elviselhető sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (IVa) általános képletű vegyületet egy (IVb) általános képletű vegyülettel kondenzáltunk, ahol

A, B, E, F, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fenti,

D jelentése imino-, N-metil-imino-csoport, és

X jelentése nukleofil lehasítható kilépőcsoport, például klóratom, brómatom, jódatom, hidroxil-, tozil-, triflát- vagy, amennyiben B karbonilcsoport, akkor aktivált észtercsoport is lehet, vagy

b) egy (VIIa) általános képletű vegyületet egy (IVb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

A, E, F, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fenti

D jelentése imino-, N-metil-imino-csoport, és

X jelentése nukleofil lehasítható kilépőcsoport, például klóratom, brómatom, jódatom, hidroxil-, tozil-, triflát- vagy, amennyiben B karbonilcsoport, akkor aktivált észtercsoport is lehet, vagy

b) egy (VIIa) általános képletű vegyületet egy (IVb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

A, E, F, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fenti,

A jelentése azonkívül (2,3:5,6)-diizopropilidén-manno-furanozil-csoport, és

D jelentése imino- vagy metil-imino-csoport, vagy

c) egy (VIIIa) általános képletű vegyületet egy (VIIIb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

A, E, F, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fenti,

A jelentése még hidrogénatom, és

X jelentése nukleofil lehasítható kilépőcsoport, például brómatom, jódatom, hidroxil-, tozil- vagy triflát-csoport, vagy

d) egy (IXa) és egy (IXb) általános képletű vegyületet reagáltatunk, ahol

R<sub>8</sub> jelentése a fenti, előnyösen tritil- vagy (2,3:5,6)-diizopropilidén-manno-furanozil-csoport, fémsó, előnyösen Mg vagy Zn és

R<sub>10</sub> jelentése a Grignard-reakció körülményei között stabil védett karboxilfunkció, és a kapott vegyületet egy (IIIa) általános képletű vegyülettel, ahol

A jelentése a fenti és

X jelentése nukleofil lehasítható kilépőcsoport, például hidroxilcsoport, klóratom, brómatom, jódatom, tozil-, triflát-csoport,

vagy amikor A acilcsoportot jelent, akkor aktivált észtercsoport is lehet, kondenzáltatjuk, és az így kapott (Va) általános képletű vegyületet egy (Vb) általános képletű vegyülettel kondenzáltatjuk, ahol

A, B, D, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése a fenti,

E jelentése hidroxil-metilén-csoport kivételével a fenti,

F jelentése oxigénatom, imino- vagy N-metil-imino-csoport és

X jelentése nukleofil lehasítható kilépőcsoport, például klóratom, brómatom, jódatom, hidroxil-, tozil-, triflát- vagy aktivált észtercsoport,

és e két utolsó művelet sorrendje felcserélhető, és

kívánt esetben egy B helyen karbonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet Lawesson-reagenssel reagáltatva B helyén tiokarbonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, és kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű vegyületet fiziológiailag elviselhető sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben A adott esetben az 1. igénypont a) pontjában megadott módon szubsztituált 1–6 szénatomos alkanoilcsoportot jelent, vagy az 1. igénypont d) pontjában definiált jelentése van, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol a képletben R<sub>8</sub> jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

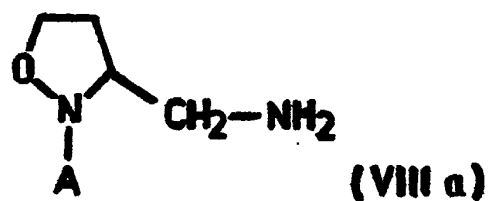
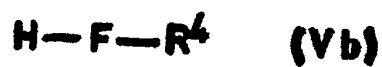
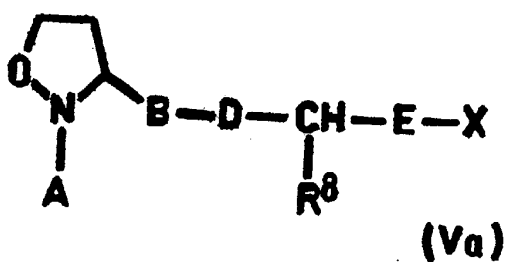
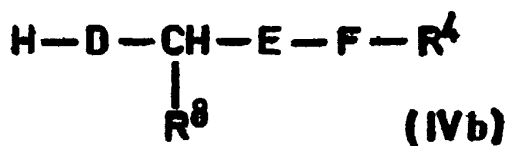
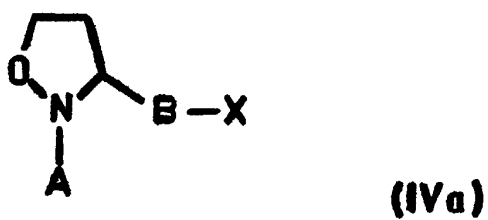
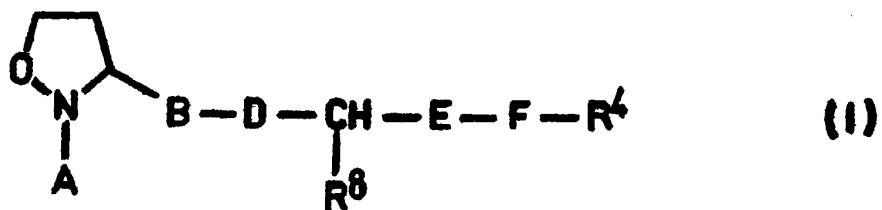
4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben D jelentése imino- vagy metilén-csoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

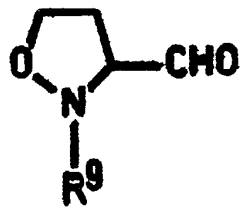
5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sub>4</sub> jelentése adott esetben az 1. igénypontban megadott módon szubsztituált 6–10 szénatomos aril- vagy adott esetben alkilrészben és/vagy adott esetben fenilrészben az 1. igénypontban megadott módon szubsztituált fenil-(1–5 szénatomos)-alkilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

6. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, vagy gyógyászati alalmas sóját – a kép-

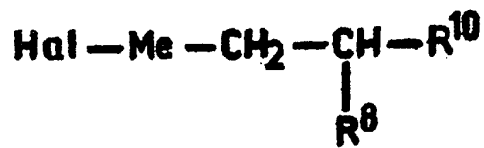
letben a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott – gyógyszerészeti célra alkalmas hordozóanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segéd- vagy

adalékanyaggal összekeverjük, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



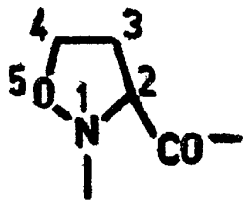


(IX a)



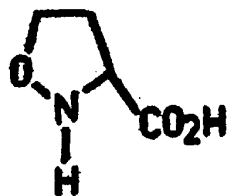
(IX b)

Opr



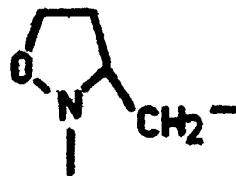
(1a)

H-Opr-OH



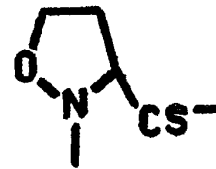
(1b)

Opr(r)



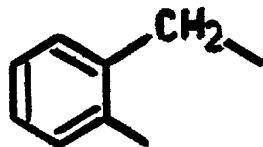
(1c)

Opr(t)



(1d)

(1)



(2)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX